



# 特許願 (2)

昭和 50 年 6 月 17 日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

## 1. 発明の名称

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を製造する方法

## 2. 発明者

カワニシ ダイワビガン  
川西市大和東 5-8-11

岸 本 慎 二 (ほか 2 名)

## 3. 特許出願人

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

(524) 藤沢薬品工業株式会社

代表者 早 川 三 郎

## 4. 代理人

〒 532

大阪市淀川区加島 2 丁目 1 番 6 号

藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内

(6300) 弁護士 菅 木

50 006188

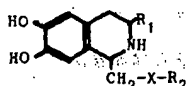
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を製造する方法

### 2. 特許請求の範囲

#### 一般式



(式中、 $R_1$  は水素またはアルキル基、 $R_2$  は複素環残基、 $X$  は  $-O-$  または  $-S-$  をそれぞれ意味する)

で示される 6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体またはその塩類に一般式



(式中、 $R_3$  はアシル基を意味する)

で示される化合物またはその反応性誘導体もしくはその塩類を作用させて一般式

① 日本国特許庁

# 公開特許公報

① 特開昭 51-86478

④ 公開日 昭 51. (1976) 7. 29

② 特願昭 50-8188

② 出願日 昭 50. (1975) 1. 17

審査請求 未請求 (全 4 頁)

庁内整理番号 5647 44

6855 44

5647 44

5647 44

## ⑤ 日本分類

16 E433

30 G133.32

30 H123.5

30 H321.31

## ⑤ Int.Cl<sup>2</sup>

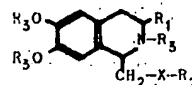
C07D401/12H

A61K 31/47

C07D401/12

C07D217/14

C07D257/04)

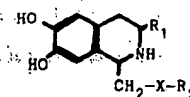


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $X$  は前と同じ意味)

で示される 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を得ることを特徴とする 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を製造する方法。

### 3. 発明の詳細な説明

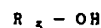
この発明は一般式



(I)

(式中、 $R_1$  は水素またはアルキル基、 $R_2$  は複素環残基、 $X$  は  $-O-$  または  $-S-$  をそれぞれ意味する)

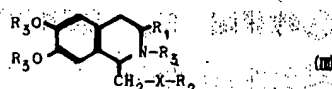
で示される 6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体またはその塩類に一般式



(II)

(式中、 $R_3$  はアシル基を意味する)

で示される化合物またはその反応性誘導体もしくはその塩類を作用させて一般式



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $X$  は前と同じ意味)

で示される1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を得ることからなる1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を製造する方法に関するものである。

この発明で原料物質として使用する6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(I)およびその塩類は新規物質であり、そのうち例えば1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩は5,4-ジヒドロキシフェネチルアミン塩酸塩に(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオアセトアルデヒドのジエチルアセタールを作

ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、シドノニル等の複素環残基が挙げられ、これらの複素環残基はその任意の位置に例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ等のアルキルチオ基、フェニル、トリル、キシリル等のアリール基、オキシ基等のこの反応に影響を与えない置換分を1個以上有していてもよい。

特開昭51-86478(2)

用させることにより製造することができその他の化合物も同様にして製造することができる。

この発明の反応は6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(I)またはその塩類に化合物(II)またはその反応性誘導体もしくはその塩類を作用させることにより行われる。

6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体とは前記一般式(I)で示されるがさらに詳細には水素またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のアルキル基を $R_1$ として有し、複素環残基を $R_2$ として有し、 $-O-$ または $-S-$ を $X$ として有する化合物を意味する。ここで $R_2$ における複素環残基としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子その他のヘテロ原子を少なくとも1個含む飽和もしくは不飽和の単環もしくは多環の複素環残基、例えばチエニル、ベンゾチエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、2H-ピロリル、3H-ピロリル、

また、6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(I)の塩類としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸との塩もしくは酢酸塩、硝酸塩、酒石酸塩等の有機酸との塩が挙げられる。

前記一般式(II)で示される化合物における $R_3$ のアシル基としては、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等の置換または非置換アルカノイル基、ベンジルオキシカルボニル、2-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル等の置換または非置換アラルコキシカルボニル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリプロモエトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポ

キシカルボニル、2-ビリゾルメトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル等の置換または非置換アルコキシカルボニル基、ベンゾイル、トルオイル等のアロイル基、メシル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トシル等のアルカンもしくはアレンスルホニル基、8-キノリルオキシカルボニル等が挙げられる。

また化合物(II)の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、アミド、エステル等が挙げられるが、特に常用されるものとしては酸クロライド、酸アジド、アルキル炭酸混合無水物、ハロゲン化磷酸混合無水物、アルキル磷酸混合酸無水物、アリール磷酸混合無水物、ジアルキル亜磷酸混合酸無水物、硫酸混合酸無水物、亜硫酸混合酸無水物、チオ硫酸混合酸無水物、脂肪族カルボン酸(例えば、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチルブタン酸、トリフルオロ酢酸)混合酸無水物、ジフェニル酢酸混合酸無水物、対称型酸

無水物等の酸無水物、4-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、2,4,6-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、4-メシルフェニルエステル、4-(フェニルアゾ)フェニルエステル、4-(4-クロロフェニルアゾ)フェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、N-ヒドロキシフタルイミドとのエステル、4-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、8-キノリルチオエステル、テトラヒドロピラニルエステル、ビニルエステル、1-フェニル-3-メチル-5-ピラジロンとのエステル、3-ヒドロキシピリジンとのエステル、1-ヒドロキシ2(1H)-ピリドンとのエステル、ジメチルヒドロキシルアミンとのエステル、ジエチルヒドロキシルアミンとのエステル、グリコールアミドとのエステル、8-ヒドロキシキノリンとのエステル、オキシムとのエステル等のエス

テ-ブチルエチルジメチルアミン、メトキシアセチレン、エトキシアセチレン、セ-ブチルエチルジメチルアミン、セ-ブチルエチルジエチルアミン、エチルエチルジエチルアミン等により生ずる活性エステル、2-エチル-5-(3-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキサイド分子内塩から生ずるエステル等のエステル類、イミダゾール、4-置換イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ジメチルピラゾールとの酸アミド等、ヒドラジドの酸化によるジアゾニウム塩等が挙げられ、これらは使用する化合物(II)の種類に応じて適宜選択される。この化合物(II)を遊離酸(もしくはその塩)の状態で使用する際は、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N-ジエチルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾ

ール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、アルコキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、ピロ亜磷酸テトラアルキルエステル、2-エチル-5-(3-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキサイド分子内塩、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩、ポリ磷酸エチルエステル、ポリ磷酸イソプロピルエステル、オキシ塩化磷、3塩化磷、5塩化磷、塩化チオニル、オキサリルクロライド、トリフェニルホスフィン、塩化ホスホニトリル、モレキュラシーブ、イオン交換樹脂、(クロロメチレン)ジメチルアンモニウムクロライド等の縮合剤の存在下に行うのが有利である。なお、化合物(II)の塩としてはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩またはトリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

この反応は無溶媒下または溶媒の存在下に行われ、溶媒としては、水、アセトン、ジオキサン、

アセトヒトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ピリジンなどその他の反応に悪影響を及ぼさない一般有機溶媒が挙げられ、これらのうち親水性の溶媒は水と混合して使用することもできる。

またこの反応は水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリアルキルアミン、N,N-ジアルキルベンジルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に行ってもよく、塩基もしくは前述の縮合剤のうち液体のものは溶媒を兼ねて使用することができる。反応温度は特に限定されず、氷冷下、室温、加温、加熱のいずれの状態で進行することができる。

この発明の目的物質は新規物質であって、例えば鎮けい作用、血管拡張作用等を有し医薬として有用である。

次にこの発明を実施例により説明する。

#### 実施例 1

1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-

イル)チオメチル-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩1gを乾燥ピリジン12mlに溶解した溶液に氷冷搅拌下無水酢酸6mlを加え、室温で15時間搅拌する。反応液を氷水中に注入し、析出する結晶を採取、水洗後、乾燥すると1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-2-アセチル-6,7-ジアセトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン1.06gを得る。mp 186~188℃。核磁気共鳴吸収スペクトル( $\delta$ , -ジメチルスルホキシド,  $\delta$ )

ppm: 7.23 (2H, d, J=10Hz)

5.73 (1H, t, J=4.5Hz)

3.94 (3H, s)

3.67 (2H, d, J=4.5Hz)

2.98 (4H, m)

2.36 (6H, s)

2.04 (3H, s)

#### 5. 添付書類の目録

- |         |    |
|---------|----|
| (1) 明細書 | 1通 |
| (2) 委任状 | 1通 |
| (3) 副本  | 1通 |

#### 6. 前記以外の発明者

サカイシカオカチョウ  
堺市金岡町 1661-3

コウチヒロム  
河内弘務

ヨドガワケイジシキニ  
大阪市淀川区東三国 4-15-10

カネダヨシユキ  
金田義行